

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

REC'D 17 NOV 2005

WIPO

PCT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H 10020 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/012931	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.11.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.11.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N7/00		
Anmelder HOLM, Per Sonne		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 14.06.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.11.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schulz, R Tel. +31 70 340- 	

BEST AVAILABLE COPY

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-123 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-9 eingegangen am 14.06.2005 mit Schreiben vom 13.06.2004

Ansprüche, Nr.

1-103 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/33-33/33 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012931

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|-----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-103 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-103 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-103 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Fortsetzung von Feld Nr. I, Punkt 2:

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☒ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☒ in schriftlicher Form
 - ☒ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☒ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht
 - ☒ bei der Behörde als Änderung eingegangen am
2. ☒ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: DE 101 50 945 (Holm, P.S.)

D2: US 2002/0086411 (Holm, P.S.)

D3: Holm, P.S. et al. (2002) YB-1 relocates to the nucleus in adenovirus-infected cells and facilitates viral replication by inducing E2 gene expression through the E2 late promoter. JBC 277, 10427 - 10434.

V.2 **Neuheit** (Art. 33 (1)(2) PCT)

V.2.1 Stand der Technik:

D1 schlägt Verbesserungen der viral induzierten Onkolyse von bekannten adenoviralen Systemen, z.B. durch Deletionen von bestimmten frühen Genen, vor.

D2 beschreibt E1A-defiziente Adenoviren (Ad), welche ausgehend von der Entdeckung, dass E1A-defiziente Adenoviren in der Lage sind, in Tumorzellen, die YB-1 im Kern aufweisen, zu replizieren [0020], hergestellt wurden und eine für YB-1 kodierende DNA Sequenz enthalten.

D3 offenbart eine neue Funktion des E1B-55kDA Proteins für die adenovirale Replikation, d.h. die erleichterte Akkumulation des YB-1 Proteins im Zellkern, die mit der E2 Transkription einhergeht. Ausserdem wird die spezifische Interaktion von YB-1 mit dem Promoter der proximalen Y box des späten E2 Promoters gezeigt, ebenso wie die Tatsache, dass YB-1 die Aktivität des späten E2 Promoters kontrolliert.

V.2.2 Ungeachtet der unten aufgeführten Anmerkungen, die Klarheit des Anspruchs 1

betreffend, wird dessen Gegenstand als neu im Sinne des Art. 33 (1)(2) PCT angesehen, da keines der zitierten Dokumente, eine veränderte Reihenfolge der E1A- bzw. E1B- und / oder E4-Genexpression offenbart.

V.3 Erfinderische Tätigkeit (Art. 33 (1)(3) PCT)

- V.3.1 Das Dokument D2, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart E1A-defiziente Adenoviren, die eine für YB-1 kodierende DNA Sequenz enthalten, und die in der Lage sind, in Tumorzellen, welche YB-1 im Kern aufweisen, zu replizieren.
- V.3.2 Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich dadurch, dass der Adenovirus ein Protein, ausgewählt aus der Gruppe, die ein EA1-Protein umfasst, exprimiert und zwar nach einem ersten Protein, welches ausgewählt ist, aus der Gruppe, die ein E1B-Protein und ein E4-Protein umfasst.
- V.3.3 Der dadurch erzielte Effekt wird in der vorliegenden Anmeldung wie folgt beschrieben:
"Dies unterbleibt jedoch bei den im Stand der Technik bekannten E1A-minus Adenoviren, bei denen das 13S E1A-Protein nicht vorhanden ist. Die Kernlokalisierung von YB-1 in multidrug resistenten Zellen, die YB-1 im Kern aufweisen, erlaubt die Replikation bzw. Partikelbildung derartiger E1A-minus Viren. Hierbei ist jedoch die Effizienz der viralen Replikation bzw. Partikelbildung im Vergleich zum Wildtyp Ad5 um ein Vielfaches geringer. Eine Kombination von YB-1, welches entweder bereits im Zellkern der Tumorzelle, sei es dass YB-1 Zellzyklus-unabhängig im Zellkern vorliegt, sei es dass im Cytoplasma vorhandenes dereguliertes YB-1 durch die Adenoviren der Gruppe I und/oder II in den Zellkern transloziert wird, enthalten ist, oder durch äussere Faktoren (z. B. Applikation von Zytostatika oder Bestrahlung oder Hyperthermie) in den Zellkern induziert, d. h. veranlasst wird, im Zellkern vorhanden zu sein, insbesondere unabhängig vom Zellzyklus vorhanden zu sein, oder als Transgen durch einen Vektor eingeführt wird, mit einem System, bevorzugterweise mit einem adenoviralen System, welches die adenoviralen Gene einschaltet, aber nicht zur viralen Replikation fähig ist, stellt demgegenüber überraschenderweise

ein System dar, welches eine sehr effektive virale Replikation bzw. Partikelbildung durch YB-1 vermittelt und damit eine Onkolyse erlaubt. Gleiches gilt auch für die erfindungsgemässen Adenoviren, d. h. die Adenoviren der Gruppe I, die durch ihre spezielle Ausgestaltung und Ausnutzung des Effektes, dass ein E1B-Protein, bevorzugterweise das E1BSSK-Protein, und/oder ein E4-Protein, bevorzugterweise das E4orf6-Protein, für eine effektive Bereitstellung von YB-1, bevorzugterweise im Kern für eine wirksame Replikation geeignet sind" (S. 59, Z. 1 - 24).

- V.3.4 Das der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Problem kann somit als die zur Verfügungstellung eines Adenovirus zur verbesserten Onkolyse angesehen werden, d.h. eines solchen der eine effektive virale Replikation bzw. Partikelbildung ermöglicht.
- V.3.5 Die von der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagenen Lösung des Problems, d.h. der "Adenovirus, der ein erstes Protein, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die ein E1B- Protein und ein E4-Protein umfasst, vor einem zweiten Protein, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die ein E1A-Protein umfasst, exprimiert", kann z.Zt. nicht als erfinderisch im Sinne Art. 33 (1)(3) PCT angesehen werden, da der oben genannte Effekt nicht von der Beschreibung gestützt ist und das Problem folglich als nicht gelöst gilt:
Die Anmeldung offenbart zwei Ausführungsformen des Anspruchs 1, nämlich die Adenoviren XvirPSJL1 und XvirPSL2 (Fig. 21 und 22). Der beschriebene technische Effekt (S. 59, Z. 1 - 24), der eine Verbesserung gegenüber den im Stand der Technik bekannten E1A-minus Viren darstellt, wird nicht durch experimentelle Daten belegt. Die Beschreibung offenbart lediglich die Herstellung dieser Konstrukte (Bsp. 16). Bei den Beispielen 14, 15 und 17, die zeigen, dass dereguliertes YB-1 mit Hilfe von E4orf6 und E1B-55K - und auch ohne E1A - in den Kern transportiert werden kann und dort die E2-Genexpression induziert, wurde auf die im Stand der Technik bekannten Adenoviren Ad312, Ad520 und $\Delta 24$ zurückgegriffen.
- V.3.5.1 Die Ansprüche 54, 55, 59, 62, 88 und 103 werden aus den gleichen Gründen als nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen.

- V.3.5.2 Da auch die abhängigen Ansprüche kein technisches Merkmal enthalten, was allein oder in Kombination mit einem der Ansprüche, auf den sie sich beziehen auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen scheint, erfüllen sie nicht die Erfordernisse des Art. 33(1)(3) PCT.
- V.3.5.3 Folglich erfüllen die Ansprüche 1 - 103 nicht Erfordernisse Art. 33 (1), da sie derzeit als nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen werden können.

V.4 Gewerbliche Anwendbarkeit (Art. 33 (1) PCT)

- V.4.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1 - 103 erscheint den Erfordernissen des Art. 33 (1) PCT im Hinblick auf gewerbliche Anwendbarkeit zu entsprechen.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

VIII.1 Vollständigkeit der Offenbarung (Art. 5 PCT) und Klarheit (Art. 6 PCT)

- VIII.1.1 Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung entspricht nicht den Erfordernissen des Art. 6 PCT, da der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht deutlich definiert ist. Es wird versucht, den Gegenstand des Anspruchs durch das zu erzielende Ergebnis, d.h. Expression eines ersten Proteins vor der Expression eines zweiten Proteins, zu definieren. Eine solche Definition kann nicht als klar im Sinne des Art. 6 PCT angesehen, da sie sich auf keinerlei technische Merkmale bezieht, die den Fachmann in die Lage versetzen würden, den beanspruchten Adenovirus ohne unzulässige Mühe zu reproduzieren. Die vorliegende Anmeldung offenbart zwei Ausführungsformen des in Anspruch 1 genannten Adenovirus, die in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt sind und genügend technische Merkmale enthalten, um den Gegenstand des Anspruchs 1 genauer zu charakterisieren. Dies geht auch aus dem Wortlaut der von Anspruch 1 abhängigen Ansprüche hervor, wo auf diese Merkmale Bezug genommen wird. Die derzeitige Formulierung des Anspruchs 1 kann folglich nicht als die einzig mögliche angesehen werden.

Folglich müssen diese technischen Merkmale zur Charakterisierung des Gegenstandes von Anspruch 1 in den Wortlaut aufgenommen werden, um den Erfordernissen von Art. 6 PCT zu entsprechen. Die derzeitige Form wird ausserdem als nicht gestützt über die gesamte Breite des Schutzbegehrens angesehen: aus der Beschreibung geht hervor, dass nicht jedes der EA1, EB1 und / oder E4 Proteine verwendet werden kann, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Dementsprechend erfüllt der Anspruch in der derzeitigen Form weder den Erfordernissen des Art. 5 PCT noch denen des Art. 6 PCT.

Darüber hinaus sei angemerkt, dass aus der aktuellen Version dieses Anspruchs nicht eindeutig hervorgeht, dass "vor" sich lediglich auf die zeitliche Reihenfolge der Genexpression bezieht bzw. wie diese erreicht werden kann.

- VIII.1.2 Die Ansprüche 63 - 87 und 89 - 102 erscheinen aus den gleichen Gründen als nicht von der Beschreibung gestützt und erfüllen deshalb nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT.